

Aus der Neurologischen Klinik,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. K. Fassbender

**Korrelation der MIBG-Anreicherung der Speicheldrüsen mit
Krankheitsdauer und Schweregrad des Morbus Parkinson**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2017

vorgelegt von: Jaweed Haqparwar
geb. am 27.08.1984 in Kabul (Afghanistan)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| 1. ZUSAMMENFASSUNG UND SUMMARY | 4 |
| 1.1 ZUSAMMENFASSUNG | 4 |
| 1.2 SUMMARY | 6 |
| 2. EINLEITUNG | 8 |
| 2.1 MOTORISCHE KARDINALSYMPTOME BEIM MORBUS PARKINSON | 8 |
| 2.2 NICHTMOTORISCHE SYMPTOME BEIM MORBUS PARKINSON | 10 |
| 2.3 PROGNOSE UND VERLAUF | 10 |
| 2.4 PATHOPHYSIOLOGIE | 11 |
| 2.5 DIAGNOSTIK | 11 |
| 2.6 FRAGESTELLUNG UND ZIELSETZUNG | 13 |
| 3. MATERIAL UND METHODIK | 14 |
| 3.1 PATIENTENKOLLEKTIV | 14 |
| 3.2 KLINISCHE TESTUNG: KRANKHEITSSTADIEN NACH HOEHN & YAHR | 14 |
| 3.3 NUKLEARMEDIZINISCHE TESTUNG MITTELS ¹²³ IOD-MIBG-SZINTIGRAPHIE | 15 |
| 3.4 STATISTIK | 17 |
| 4. ERGEBNISSE | 18 |
| 4.1 GESUNDE | 18 |
| 4.1.1 MITTELWERT UND VERGLEICH DER MIBG-ANREICHERUNG DER SPEICHELDRÜSEN | 18 |
| 4.1.2 KORRELATION DER MIBG-ANREICHERUNG BEIDER GLL. PAROTIDES UND BEIDER GLL. SUBMANDIBULARES MIT DEM ALTER | 18 |
| 4.2 VERGLEICH GESUNDE VERSUS PATIENTEN MIT MORBUS PARKINSON | 19 |
| 4.3 SEITENVERGLEICH DER SPEICHELDRÜSEN BEZÜGLICH MIBG-ANREICHERUNG BEI PARKINSONPATIENTEN | 24 |
| 4.4 RELATION ZWISCHEN MIBG-ANREICHERUNG DER SPEICHELDRÜSEN UND KLINISCHEN PARAMETERN BEIM MORBUS PARKINSON | 24 |
| 4.4.1 KORRELATION ZWISCHEN MIBG-ANREICHERUNG DER SPEICHELDRÜSE UND KRANKHEITSSTADIUM (HOEHN UND YAHR-STADIUM) | 25 |
| 4.4.2 KORRELATION ZWISCHEN MIBG-ANREICHERUNG DER SPEICHELDRÜSEN UND KRANKHEITSDAUER | 25 |
| 5. DISKUSSION | 26 |
| 5.1 KRITISCHE WERTUNG DER FRAGESTELLUNG | 26 |
| 5.2 KRITISCHE WERTUNG DES MATERIALS UND DER METHODIK | 27 |
| 5.2.1 PATIENTENKOLLEKTIV | 27 |
| 5.2.2 MIBG-SZINTIGRAPHIE | 27 |
| 5.2.3 STATISTIK | 28 |
| 5.3 KRITISCHE WERTUNG DER ERGEBNISSE | 29 |
| 5.4 SCHLUSSFOLGERUNG | 30 |
| 6. LITERATURVERZEICHNIS | 31 |
| 7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 39 |
| 8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 40 |
| 9. TABELLENVERZEICHNIS | 41 |
| 10. PUBLIKATION | 42 |

| | |
|---|-----------|
| 11. ANHANG..... | 43 |
| 11.1 UK (UNITED KINGDOM) PARKINSON´S DISEASE SOCIETY BRAIN BANK KRITERIEN [35] | 43 |
| 11.2 UNIFIED PARKINSON´S DISEASE RATING SCALE (UPDRS) [21]..... | 45 |
| 12. DANKSAGUNG | 59 |
| 13. LEBENSLAUF | 60 |

1. Zusammenfassung und Summary

1.1 Zusammenfassung

Einleitung

Beim Morbus Parkinson liegt eine progrediente Lewy-Körperchen-Degeneration extra- und intrakranieller Nervenzellen vor. Die extrakraniellen Nervenzellen sind vorwiegend in den Plexus lokalisiert. Die extrakranielle Lewy-Körperchen-Degeneration des sympathischen Plexus cardiacus wird bereits in der apparativen Diagnostik des Morbus Parkinson eingesetzt: mittels ^{123}I -MIBG-Szintigraphie wird die sympathische myokardiale Innervation gemessen. Bei Patienten mit Morbus Parkinson lässt sich – verglichen mit Gesunden – eine signifikant geringere myokardiale MIBG-Anreicherung und somit eine signifikant geringere sympathische myokardiale Innervation nachweisen.

Die vorliegende Dissertation soll klären, ob im Rahmen des Morbus Parkinson auch die sympathische Innervation der Kopfspeicheldrüsen, welche aus dem Grenzstrang (Ganglion cervicale superius) stammt, beeinträchtigt ist.

Methodik

77 Patienten (44 Männer, 33 Frauen, Alter 61 ± 10 Jahre [Mittelwert \pm Standardabweichung]) mit der Diagnose eines Morbus Parkinson wurden im Rahmen der Dissertation untersucht. Die Kontrollgruppe zählte 15 „altersgematchte“ Gesunde (7 Männer, 8 Frauen, Alter 58 ± 15 Jahre). Mittels der Stadieneinteilung nach Hoehn und Yahr wurde der Schweregrad des Morbus Parkinson quantifiziert.

Durch die nuklearmedizinische Methode der ^{123}I -MIBG-Szintigraphie wurde die MIBG-Anreicherung und damit die sympathische Innervation der Gll. parotides und der Gll. submandibulares visualisiert und quantifiziert. Die Gl. sublingualis war zu klein für eine exakte Messung. Zur Datenerhebung wurde die Spätaufnahme verwendet. In dieser Aufnahme wurden mittels einer „region of interest“ (ROI-Technik) die interessierenden Kopfspeicheldrüsen digital konturiert. Zur Hintergrundkorrektur diente eine rechteckige Hintergrund-ROI über dem Großhirn.

Die Aktivität einer Speicheldrüse wurde durch den Quotienten *[Average der Aktivität der betreffenden Speicheldrüse] / [Average der Aktivität der Stirn]* quantifiziert.

Ergebnisse

Die 77 Patienten mit Morbus Parkinson wiesen im Vergleich zu den 15 Gesunden eine signifikant niedrigere MIBG-Anreicherung der Gll. parotides und der Gll. submandibulares auf (Gll. parotides: $p < 0,0001$, Mann-Whitney-Test; Gll. submandibulares: $p < 0,0001$, Mann-Whitney-Test). Bei den Patienten mit Morbus Parkinson korrelierte die MIBG-Anreicherung der Speicheldrüsen nicht mit den klinischen Parametern Krankheitsstadium (beide Gll. parotides: $p = 0,81$, altersadjustierte Regression; beide Gll. submandibulares: $p = 0,06$, altersadjustierte Regression) oder Krankheitsdauer (beide Gll. parotides: $p = 1,00$; beide Gll. submandibulares: $p = 1,00$).

Schlussfolgerung

Patienten mit Morbus Parkinson weisen – neben der bereits bekannten verminderten myokardialen MIBG-Anreicherung – auch eine signifikant verminderte MIBG-Anreicherung in den Kopfspeicheldrüsen auf. Die Anreicherung in den Kopfspeicheldrüsen ist unabhängig von der klinischen Schwere der Parkinsonerkrankung.

1.2 Summary

Introduction

Idiopathic Parkinson's disease (PD) is associated with a progressive Lewy body degeneration of extra- and intracranial neurons. The extracranial neurons are primarily located in the plexus. The extracranial Lewy body degeneration of the sympathetic cardiac plexus is already used for the apparative diagnosis of PD: the ^{123}I -MIBG scintigraphy measures the sympathetic myocardial innervation. Patients with PD disclose – compared to healthy controls – a significantly lower myocardial MIBG uptake and thus a significantly smaller sympathetic myocardial innervation.

The present dissertation aims to check whether the sympathetic innervation of the major salivary glands, which stems from the sympathetic trunk (cervical superior ganglion), is affected in PD.

Methods

77 patients (44 males, 33 females, age 61 ± 10 years, mean \pm standard deviation) with PD were examined. The control group consisted of 15 age-matched healthy controls (7 males, 8 females, age 58 ± 15 years). The severity of PD was quantified by the Hoehn and Yahr scale.

We used the nuclear medical method ^{123}I -MIBG-Scintigraphy to visualize and quantify the MIBG uptake in the parotid glands and in the submandibular glands. The sublingual glands were too small for an exact measurement. For data collection the delayed pictures of the MIBG scintigraphy were used. The examined salivary glands were marked with a region of interest (ROI) technique. A rectangular background ROI from the cerebrum was used for background correction.

The activity of the major salivary gland was quantified by the quotient *[average of the activity of the mentioned major salivary gland] / [average of the activity of the forehead]*.

Results

The 77 PD patients disclosed a significantly lower MIBG uptake in the parotid glands and submandibular glands compared to the 15 controls (parotid glands: $p < 0,0001$, Mann-Whitney-Test; submandibular glands: $p < 0,0001$, Mann-Whitney-Test).

Amongst the patients with PD the MIBG accumulation of the salivary gland did not correlate with the clinical parameter disease stage (both parotid glands: $p = 0,81$, age adjusted regression; both submandibular glands: $p = 0,06$, age adjusted regression) or disease duration (both parotid glands: $p = 1,00$; both submandibular glands: $p = 1,00$).

Conclusions

Patients with PD reveal, besides the already proven reduced myocardial MIBG accumulation, a significantly lower MIBG uptake in the parotid and submandibular glands. This reduced MIBG accumulation in these major salivary glands does not correlate with the severity of PD.

2. Einleitung

2.1 Motorische Kardinalsymptome beim Morbus Parkinson

Der Morbus Parkinson wird nach seinem Erstbeschreiber, dem britischen Arzt James Parkinson, benannt. Dieser beschrieb die Krankheit in seiner Abhandlung „An Essay on the Shaking Palsy“ [58] („Abhandlung über die Schüttellähmung“) 1817 erstmals als einheitliches Krankheitsbild. Als Synonyme für diese Krankheit werden auch idiopathisches Parkinson-Syndrom, Parkinson's disease, Paralysis agitans und Schüttellähmung verwendet. Schätzungen zeigen, dass etwa 1-2 ‰ der Gesamtbevölkerung und etwa jeder 100. Mensch (1%) über 60 Jahre an einem Morbus Parkinson leiden [14, 15]. Die Prävalenz des Morbus Parkinson in der Gesamtbevölkerung nimmt mit fortschreitendem Lebensalter zu. Das typische Manifestationsalter liegt zwischen dem 4. und 6. Lebensjahrzehnt. Weltweit wurde keine regionale Häufung des Morbus Parkinson gefunden [30].

Die Bezeichnung Schüttellähmung (Shaking Palsy) beschreibt sehr anschaulich die Kardinal- bzw. Leitsymptome des Morbus Parkinson: Ruhetremor, Rigor und Hypokinese [50].

Der Ruhetremor tritt in entspannten Muskeln auf und nimmt unter Ablenkung wie beispielsweise Kopfrechnen zu. Sobald der Patient mit der zitternden Extremität eine willkürliche Bewegung durchführt, lässt der Tremor nach oder verschwindet ganz. Ein einseitiger Beginn und anfangs nur eine Aktivierbarkeit unter bestimmten Stressoren, wie z.B. Anspannung und psychischer Erregung, ist für den Ruhetremor charakteristisch [50]. Der typische Parkinson-Tremor ist ein Agonisten-Antagonisten-Tremor [48], welcher klinisch im Bereich der Hände bzw. Finger als sogenanntes Pillendreher- oder Münzendreher-Phänomen imponiert. Ferner kann ein Haltetremor hinzukommen, der auch den Kopf (Tremor capitis) und den Unterkiefer (Rabbit-Phänomen) betreffen kann [48].

Das Kardinalsymptom Rigor bezeichnet eine wächserne Muskeltonuserhöhung, welche sich vom Untersucher als ein Steifheitsgefühl bei Durchbewegen der oberen und unteren Extremitäten fühlen lässt. Es liegt ein zäher, gleichmäßig wächserner Widerstand bei passiver Bewegung (geschwindigkeitsunabhängig) der Extremitäten vor. Oft ist dabei auch das sogenannte Zahnradphänomen (ruckartige Unterbrechung

des Muskeltonus bei Durchbewegung der Extremitäten) in dem betreffenden Gelenk zu spüren.

Die Hypokinese beschreibt eine Bewegungsarmut bei normaler Muskelkraft. Davon abweichend werden eine Akinese (erschwertes Starten von Bewegungsabläufen), eine Bradykinese (Verlangsamung der Bewegungsabläufe) und eine Bradydiadochokinese (ein verlangsamtes Durchführen rhythmisch-alternierender Bewegungen) definiert [34]. Der Parkinsonpatient entwickelt mit zunehmender Hypokinese ein immer kleinschrittigeres, nach vorn gebeugtes Gangbild mit fehlendem Mitschwingen der Arme und starrem, maskenhaftem Gesichtsausdruck [9]. Charakteristisch ist auch eine akinetische Starthemmung der Willkürbewegung. Der Bewegungsstart fällt dem Patienten schwer, es kommt zu einer Bewegungsverzögerung (start hesitation). Plötzlich auftretende und sekundenlang anhaltende Bewegungsblockaden (freezing) [48], besonders beim Überwinden kleinster Hindernisse (z. B. Bordsteinkanten oder Türschwellen) oder bei zusätzlichem emotionalen Stress, können ebenfalls auftreten. Der Patient ist wie eingefroren. Dieser Zustand lässt allerdings nach einigen Sekunden nach und der Patient kann die Bewegung fortführen.

Je nach Überwiegen eines dieser drei Kardinalsymptome (Ruhetremor, Hypokinese und Rigor) unterscheidet man verschiedene motorische Dominanztypen (Tremordominanztyp, akinetisch-rigider Typ oder Äquivalenztyp) [30, 48].

Beim Tremordominanztyp steht das Kardinalsymptom Tremor klinisch im Vordergrund und beim akinetisch- oder hypokinetisch-rigiden Typ die Akinese oder Hypokinese und der Rigor. Beim Äquivalenztyp sind die drei Kardinalsymptome in etwa gleichem Ausmaß ausgeprägt.

Als viertes Kardinalsymptom wird die posturale Instabilität angesehen. Um den Körper bei Bewegungen automatisch ausbalancieren zu können, besitzt der Mensch Haltungs- und Stellreflexe. Bei Parkinsonpatienten sind diese Haltungs- und Stellreflexe beeinträchtigt. Unvorhergesehene Körperschwankungen können nicht mehr abgefangen werden und führen zu Gleichgewichtsstörungen bis hin zu Stürzen (Haltungsinstabilität oder sogenannte posturale Instabilität) [1, 5, 30].

Neben den genannten Kardinalsymptomen ist der Morbus Parkinson von vegetativen Symptomen (beispielsweise orthostatische Hypotonie oder Obstipation) gekennzeichnet. Die Parkinsonsymptomatik beginnt typischerweise asymmetrisch (Hemi-Parkinson), manifestiert sich also zunächst an den Extremitäten einer Körperhälfte und breitet sich dann im Verlauf auf die kontralaterale Seite aus [50].

2.2 Nichtmotorische Symptome beim Morbus Parkinson

Ein weiteres wichtiges Frühsymptom des Morbus Parkinson ist die Einschränkung des Geruchssinns. Da die Störung bzw. Einschränkung des Geruchssinns beim Morbus Parkinson deutlich häufiger vorliegt als bei der Multisystematrophie, der progressiven supranukleären Lähmung oder der kortikobasalen Degeneration, kann sie als differentialdiagnostisches Kriterium genutzt werden [69].

Schlafstörungen sind ein weiteres häufiges Symptom beim Morbus Parkinson [11]. Ein Nachlassen kognitiver Fähigkeiten bis hin zur Demenz [61], eine depressive Verstimmung, Angststörungen [17] und gelegentlich Panikattacken können genauso beobachtet werden wie vegetative Begleitsymptome (Seborrhö, nächtliches Schwitzen, erektile Dysfunktion [57], Miktionsstörung [39, 63], Obstipation, relative Hypersalivation infolge einer Schluckstörung [41, 72] und orthostatische Hypotonie [48]).

2.3 Prognose und Verlauf

Der Morbus Parkinson ist eine fortschreitende neurodegenerative Erkrankung, welche innerhalb einiger Jahre zur Invalidität führen kann [50]. Der Krankheitsverlauf ist sehr unterschiedlich. Eindeutige Vorhersagen, mit welcher Geschwindigkeit der Morbus Parkinson fortschreitet, können nicht gemacht werden. Die Tendenz, dass Patienten mit spätem Krankheitsbeginn sowohl eine schnellere Krankheitsprogression als auch öfters eine kognitive Einschränkung erfahren, wurde berichtet [38]. Eine bessere Prognose findet sich bei Patienten, die einen Ruhetremor oder eine deutliche Asymmetrie der motorischen Symptome bieten. Im Gegensatz dazu ist die Prognose bei Auftreten einer Demenz eher schlecht [20, 46]. Parkinsonpatienten ohne Demenz haben eine normale Lebenserwartung. Häufige Todesursache bei Parkinsonpatienten ist eine Pneumonie infolge einer Aspiration bei Dysphagie oder

Bettlägerigkeit. Neben der Pneumonie stellt auch die Kachexie eine häufige Todesursache dar [30, 13].

2.4 Pathophysiologie

Das wissenschaftliche Erklärungsmodell für die Entstehung des Morbus Parkinson ist die neuronale dopaminerge Degeneration in der Substantia nigra, die für den Bewegungsantrieb bzw. die Bewegungsinitiation verantwortlich ist. In der Substantia nigra gehen melaninhaltige, dopaminerge Neuronen zugrunde. Als Folge überwiegt im Corpus striatum die cholinerge Innervation. Symptomatisch wird die Erkrankung erst, wenn etwa 60-80% der dopaminergen Neuronen ihre Funktion verloren haben [3, 4]. Zuvor gleichen Kompensationsmechanismen (z. B. gesteigerte Dopaminsynthese der noch nicht degenerierten Zellen) den Dopaminmangel aus. Histologisch kennzeichnend für den Morbus Parkinson sind die sogenannten Lewy-Körperchen. Hierbei handelt es sich um eosinophile, konzentrische, zytoplasmatische Einschlusskörperchen in den erkrankten Neuronen, welche vor allem in der Substantia nigra anzutreffen sind [71].

2.5 Diagnostik

In der Regel stellt der Neurologe die Diagnose eines Morbus Parkinson klinisch anhand der Krankheitszeichen. Standardmäßig kommen die klinisch-diagnostischen Kriterien der „UK Parkinson´s Disease Society Brain Bank“ [35] (Anhang, S. 43ff) zur Anwendung, denen zufolge in drei Schritten die Diagnose eines Morbus Parkinson verifiziert wird: im ersten Schritt prüft man das Vorliegen der oben genannten motorischen Kardinalsymptome; neben der Bradykinese als obligatem motorischem Kardinalsymptom muss mindestens ein weiteres motorisches Kardinalsymptom (Rigor, Ruhetremor oder posturale Instabilität) vorhanden sein. Im nächsten Schritt wird nach definierten Ausschlusskriterien gefahndet, bei deren Vorliegen die Diagnose eines Morbus Parkinson zu verwerfen ist. In einem dritten Schritt müssen drei der aufgelisteten supportiven Kriterien erfüllt sein, um die Diagnose eines Morbus Parkinson sicherstellen zu können.

Die „Unified Parkinson´s Disease Rating Scale (UPDRS)“ [21] (Anhang, S. 45ff) ist eine sehr detaillierte Skala, welche die klinischen, motorischen und nicht motorischen Symptome beim Morbus Parkinson quantifiziert. Hiermit lässt sich der Krankheitsverlauf von Parkinsonpatienten umfassend beurteilen. Sie hat eine hohe Reliabilität und Validität, sodass diese Skala eine der am meisten verwendeten Testskalen für klinische Studien zum Morbus Parkinson ist. Neben den aktuellen Parkinsonsymptomen wird unter anderem mit Hilfe der Hoehn und Yahr-Skala der Schweregrad der Erkrankung erfasst [28, 60].

Wie bereits erwähnt, wird die Hoehn und Yahr-Skala herangezogen, um den Schweregrad des Morbus Parkinson zu definieren. Hier wird eine 5-Punkte-Skala verwendet, welche die Schwere der Behinderung wie folgt dokumentiert [30]:

1. Einseitige Symptomatik, ohne oder mit allenfalls geringgradiger Behinderung.
2. Beidseitige Symptomatik, keine Haltungsinstabilität.
3. Leichte Haltungsinstabilität, Arbeitsfähigkeit noch zum Teil erhalten.
4. Mit Hilfe geh- und stehfähig.
5. An den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig.

In differentialdiagnostisch unklaren Fällen können nuklearmedizinische Untersuchungen die Diagnostik unterstützen. Mittels FP-CIT-SPECT, dem sogenannten DaTscan, kann die Dichte der zerebralen Dopamintransporter gemessen werden [66]. Diese Methode soll hier nicht weiter ausgeführt werden.

Eine weitere nuklearmedizinische Untersuchung im Rahmen der Diagnostik eines Morbus Parkinson stellt die MIBG-Szintigraphie dar, welche hier wegen ihrer grundlegenden Bedeutung für diese Dissertation ausführlicher dargestellt wird. MIBG (Meta-Iodo-benzyl-guanidin) ist ein Struktur analogon des Neurotransmitters Noradrenalin und wird wie Noradrenalin von sympathischen Nerven aufgenommen und gespeichert. Eine biologische Wirksamkeit hat es allerdings nicht. Liegt nun eine Schädigung der sympathischen Nerven vor, wird weniger Noradrenalin und analog weniger MIBG aufgenommen. Das MIBG wird mittels radioaktivem Iod¹²³ markiert, um es in der Szintigraphie sichtbar zu machen [53, 66].

Die Tatsache, dass geschädigte sympathische Nerven weniger Noradrenalin respektive weniger MIBG aufnehmen, kann man bei der Diagnostik eines Morbus Parkinson nutzen, da bei dieser Erkrankung eine progrediente Lewy-Körperchen-Degeneration nicht nur des zentralen Nervensystems (ZNS), sondern auch des peripheren und des peripheren autonomen Nervensystems vorliegt. Die myokardiale MIBG-Szintigraphie belegt die für den Morbus Parkinson typische extrakranielle Lewy-Körperchen-Degeneration des sympathischen Plexus cardiacus: mittels myokardialer MIBG-Szintigraphie wird die myokardiale sympathische Innervation gemessen, wobei eine myokardiale sympathische Minderanreicherung pathognomonisch für den Morbus Parkinson ist [19, 25, 27, 37, 55, 74, 8, 12, 76, 51, 42]. Neben dem Myokard werden unter anderem auch die Kopfspeicheldrüsen vom peripheren autonomen sympathischen Nervensystem innerviert [70]. Aufgrund ihrer MIBG-Aufnahme stellen sich die Kopfspeicheldrüsen ebenfalls – neben dem Myokard – in der MIBG-Szintigraphie dar. Hierauf gründet das Thema der vorliegenden Dissertation.

2.6 Fragestellung und Zielsetzung

Wie bereits erwähnt, liegt beim Morbus Parkinson eine zunehmende Lewy-Körperchen-Degeneration der intra- und extrakraniellen Nervenzellen vor [16]. Die extrakraniellen Nervenzellen sind vorwiegend in den Plexus lokalisiert. Die extrakranielle Lewy-Körperchen-Degeneration des sympathischen Plexus cardiacus wird bereits in der apparativen Diagnostik des Morbus Parkinson (Messung der sympathischen myokardialen Innervation mittels MIBG-Szintigraphie) eingesetzt.

Wir wollen nun klären, ob im Rahmen des Morbus Parkinson auch die sympathische Innervation der Kopfspeicheldrüsen (Gll. parotides, Gll. submandibulares und Gll. sublinguales), welche aus dem Grenzstrang (Ganglion cervicale superius) sympathisch innerviert werden, beeinträchtigt ist. Dieses wäre nach autoptischen Studien [16] anzunehmen, wurde aber noch nicht nuklearmedizinisch evaluiert.

3. Material und Methodik

3.1 Patientenkollektiv

Untersucht wurden 77 Patienten (33 Frauen und 44 Männer) mit Morbus Parkinson. Einschlusskriterium für die Studie war das Vorliegen eines Morbus Parkinson (idiopathisches Parkinsonsyndrom) nach den UK Brain Bank-Kriterien [35]. Die Patienten waren in einem Alter von 61 ± 10 Jahren (Mittelwert \pm Standardabweichung). Die Krankheitsdauer betrug $3,6 \pm 3,0$ Jahre (Median 2,5 Jahre).

Ausschlusskriterien waren eine durchgemachte Chemotherapie, eine Speicheldrüsenerkrankung und die aktuelle Einnahme von Medikamenten, welche mit der MIBG-Aufnahme interferieren (z.B. trizyklische Antidepressiva, Amphetamine, Salbutamol, Amlodipin, Tramadol) [65].

Dem Patientenkollektiv stellten wir eine Kontrollgruppe mit 15 gesunden Probanden gegenüber. Unter den 15 Gesunden waren 8 Frauen und 7 Männer mit einem Alter von 58 ± 15 Jahren. Das Lebensalter der Patienten unterschied sich nicht signifikant vom Lebensalter der gesunden Probanden ($p = 0,41$, ungepaarter t-Test).

3.2 Klinische Testung: Krankheitsstadien nach Hoehn & Yahr

Zur Feststellung des Schweregrades des Parkinson-Syndroms wurden die Hoehn und Yahr-Stadien der untersuchten Patienten herangezogen. Nach Hoehn und Yahr erfolgt eine Einteilung in fünf Krankheitsstadien [30]:

1. Stadium: Krankheitssymptome nur in einer Körperhälfte, mit fehlender oder nur geringer funktioneller Beeinträchtigung einhergehend.
2. Stadium: beidseitige Symptomatik oder einseitige Symptomatik mit „Mittellinien“ (Rumpf)-Beteiligung, keine Gleichgewichtsstörung.
3. Stadium: beginnende Zeichen einer Gleichgewichtsstörung, leichte bis mäßige Behinderung; trotz funktioneller Einschränkung ist die Selbstständigkeit im Alltag zumindest weitgehend möglich; der Patient ist bedingt arbeitsfähig.
4. Stadium: Schwere Behinderung; Patient ist noch steh- und gehfähig, aber funktionell stark eingeschränkt; Rigidität und Bradykinesie; Selbstständigkeit nicht mehr uneingeschränkt möglich.

5. Stadium: Patient ohne personelle Hilfe bettlägerig und an den Rollstuhl gefesselt, Kachexie (krankhafte Abmagerung), vollständige Invalidität.

In unserem Patientenkollektiv waren die Hoehn und Yahr-Stadien I bis IV vertreten: 46 Patienten befanden sich im Stadium I, zehn Patienten im Stadium II, zwölf Patienten im Stadium III und neun Patienten im Stadium IV. Im Stadium V nach Hoehn und Yahr befand sich kein Patient.

3.3 Nuklearmedizinische Testung mittels ^{123}I od-MIBG-Szintigraphie

Zur Datenerhebung diente die ^{123}I od-MIBG-Szintigraphie. MIBG (Metaiodobenzyl-guanidin) ist ein Strukturanalogen – ohne pharmakologische Aktivität – des Neurotransmitters Noradrenalin. Als Strukturanalogen konkurriert es mit Noradrenalin um den zellulären Noradrenalin-Transporter der postganglionären adrenergen Neuronen und akkumuliert vornehmlich in Organen mit einer hohen sympathischen noradrenergen Aktivität (z.B. Nebenniere, Leber, Milz, Herz und Speicheldrüsen [53]). Um das MIBG in der Szintigraphie sichtbar zu machen, wird es mit dem radioaktiven Isotop ^{123}I od markiert [32, 33].

Durch die Einnahme von Natriumperchlorat (®Irenat-Tropfen) ab drei Tage vor, während des Untersuchungstages und bis drei Tage nach der Untersuchung wurde eine Aufnahme des radioaktiven ^{123}I ods in die Schilddrüse unterbunden.

Den Patienten wurde für die Untersuchung das ^{123}I od-MIBG (Firma Amersham, Amersham Buchler, Braunschweig, Deutschland) intravenös verabreicht. Die spezifische Aktivität des Tracers betrug bei der Applikation 259-370 MBq, die injizierten Dosen des MIBG lagen zwischen 180 und 250 MBq. Der Tracer muss sehr langsam verabreicht werden, da bei zu schneller Injektion MIBG-typische nicht-allergische Nebenwirkungen (Erbrechen, Tachykardie, Blässe, abdominelle Schmerzen) auftreten können. Eine kontinuierliche Kontrolle von Puls und Blutdruck erfolgte während der Applikation.

In einem Intervall von 15 Minuten (Frühaufnahme) und einem Intervall von vier Stunden (Spätaufnahme) nach MIBG-Applikation erfolgte jeweils eine planare Ganzkörperaufnahme in anterior-posteriorer Ausrichtung. Hierzu wurde eine

Doppelkopf-Gamma-Kamera (Multispect, MS 2, Siemens Medical Systems, Erlangen, Deutschland) eingesetzt, welche mit niederenergetisch hochauflösenden Kollimatoren ausgestattet ist.

Zur Datenerhebung wurde die Spätaufnahme verwendet. In dieser Aufnahme wurden mittels ROI-Technik digital die Kopfspeicheldrüsen (beide Gll. parotides und beide Gll. submandibulares), welche die sog. „region of interest“ darstellen, konturiert. Aufgrund ihrer nur geringen Größe und der deshalb nicht sicher zu messenden MIBG-Aktivität wurden die Gll. sublinguales nicht untersucht. Zwecks Hintergrundkorrektur der untersuchten Speicheldrüsen und Referenz wurde eine gemeinsame rechteckige Hintergrund-ROI über dem Großhirn genutzt [6].

Zur Auswertung wurde jeweils der Quotient aus der durchschnittlichen Aktivität der betreffenden Speicheldrüse (ROI) und der durchschnittlichen Aktivität über dem Großhirn (Hintergrund-ROI) ermittelt. Dieser dimensionslose Quotient quantifiziert die noradrenerge (sympathische) Innervation der betreffenden Speicheldrüse:

[Aktivität einer Speicheldrüse] = [Average der betreffenden Speicheldrüse] / [Average der Stirn].

Mit diesem Auswertungsverfahren wurde jeweils für die rechte und linke Gl. parotis und für die rechte und linke Gl. submandibularis ein dimensionsloser Quotient, welcher die MIBG-Anreicherung der jeweiligen Speicheldrüse quantifiziert, errechnet.

3.4 Statistik

Die statistische Aufarbeitung der Ergebnisse erfolgte mit den Computerprogrammen „GraphPad Prism“ (Version 2.01, GraphPad Software, Inc., San Diego, Kalifornien, USA) und „SPSS-Software“ (Version 22, IBM, Armonk, NY, U.S.A.).

Beim Vergleich von Wertepaaren wurde bei normal verteilten Daten der gepaarte t-Test, bei nicht normal verteilten Daten der Wilcoxon matched pairs-Test angewandt.

Beim Vergleich nicht gepaarter Wertepaaren wurde bei normal verteilten Daten der ungepaarte t-Test, bei nicht normal verteilten Daten der Mann-Whitney-Test eingesetzt.

Für den Gruppenvergleich normalverteilter Daten wurde die ANOVA eingesetzt, für den Gruppenvergleich nicht normalverteilter Daten der Kruskal-Willis-Test.

Für die Berechnung der Korrelation normalverteilter Daten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson herangezogen, für die Berechnung der Korrelation nicht normalverteilter Daten der Korrelationskoeffizient nach Spearman.

Ergebnisse galten als signifikant bei einem p-Wert $< 0,05$.

Die statistischen Analysen zeigten eine signifikant positive Korrelation zwischen Alter des Patienten und den meisten gemessenen Variablen (MIBG-Aufnahme der Gll. parotides und der Gll. submandibulares, Hoehn und Yahr-Stadium und Krankheitsdauer). Der Faktor „Alter“ beeinflusste offensichtlich die meisten der berechneten Korrelationen, weshalb wir die „Generalized Estimating Equations (GEE)“ [47] einsetzten, um einen möglichen Bias durch den Faktor Alter zunächst zu erfassen und dann zu korrigieren.

Die GEE-Methode wird benutzt, um Längsschnittdaten und andere korrelierte Daten zu analysieren. Alle GEE-Rechnungen in der vorliegenden Dissertation basieren auf einer Gammafehlerverteilung und einer austauschbaren Arbeitskorrelationsstruktur. Die GEE-Berechnungen wurden für die Parameter „Alter“, „Krankheitsdauer“ und „Krankheitsschwere“ (Hoehn und Yahr-Stadium) getrennt durchgeführt. Während die Parameter „Krankheitsdauer“ und „Krankheitsschwere“ (Hoehn und Yahr-Stadium) keinen Bias-Effekt ergaben, stellte der Parameter „Alter“ einen Bias-Faktor dar [29]. Mittels GEE wurde daher jeweils eine altersadjustierte Regression für die Korrelation „MIBG-Aufnahme versus Krankheitsdauer“ und „MIBG-Aufnahme versus Krankheitschwere“ gerechnet.

4. Ergebnisse

Zur Datenerhebung wurde die ^{123}I -MIBG-Szintigraphie herangezogen. Die MIBG-Szintigraphie wurde bei allen 77 Parkinsonpatienten und bei allen 15 Gesunden durchgeführt. Die nuklearmedizinische MIBG-Anreicherung der Gll. parotides und der Gll. submandibulares wurden jeweils gegen die MIBG-Anreicherung des Großhirns normiert. Das Ergebnis der MIBG-Szintigraphie ist ein dimensionsloser Quotient (= [Average der betreffenden Speicheldrüse] / [Average des Großhirns]).

4.1 Gesunde

4.1.1 Mittelwert und Vergleich der MIBG-Anreicherung der Speicheldrüsen

Bei den 15 Gesunden lag der Mittelwert für die Gll. parotides bei 3,29 mit einer Standardabweichung von 0,61 ($3,29 \pm 0,61$, Mittelwert \pm Standardabweichung) und der Mittelwert für die Gll. submandibulares bei 3,66 mit einer Standardabweichung von 0,64 ($3,66 \pm 0,64$). Die Gll. submandibulares wiesen eine signifikant höhere MIBG-Anreicherung als die Gll. parotides ($p < 0,0001$; Wilcoxon matched pairs-Test) auf. Seitenunterschiede (rechte versus linke Speicheldrüse) fanden sich weder für die beiden Gll. parotides (rechte Gl. parotis: $3,27 \pm 0,64$, linke Gl. parotis: $3,32 \pm 0,60$; $p = 0,63$, Wilcoxon matched pairs-Test) noch für die beiden Gll. submandibulares (rechte Gl. submandibularis: $3,68 \pm 0,69$, linke Gl. submandibularis: $3,64 \pm 0,64$; $p = 0,67$).

4.1.2 Korrelation der MIBG-Anreicherung beider Gll. parotides und beider Gll. submandibulares mit dem Alter

Zwischen Lebensalter und MIBG-Anreicherung in den Gll. parotides und in den Gll. submandibulares konnte bei den Gesunden keine signifikante Korrelation gefunden werden (Gll. parotides: $r = +0,08$, $p = 0,67$, Spearman's correlation coefficient; Gll. submandibulares: $r = +0,08$, $p = 0,83$, Spearman's correlation coefficient).

4.2 Vergleich Gesunde versus Patienten mit Morbus Parkinson

Die unten dargestellten Abbildungen (Abb.1 und Abb. 2) zeigen jeweils die MIBG-Szintigraphie eines Gesunden. In Abb. 2 wurden digital die 4 ROI's („region of interest“, für jede untersuchte Speicheldrüse jeweils eine ROI) konturiert. Zur Hintergrundkorrektur aller 4 ROI's wird gemeinsam die rechteckige Hintergrund-ROI (Großhirn) genutzt.



Abb. 1: MIBG-Szintigraphie eines Gesunden ohne eingezeichnete ROI's.



Abb. 2: MIBG-Szintigraphie des gleichen Gesunden wie in Abb.1 mit eingezeichneten ROI's: ROI 1 (rot) = rechte Gl. parotis, ROI 2 (gelb) = linke Gl. parotis, ROI 3 (türkis) = rechte Gl. submandibularis, ROI 4 (orange) = linke Gl. submandibularis, ROI 5 (grün) = Hintergrund-ROI (Großhirn).

Abb. 3 und 4 zeigen exemplarisch die MIBG-Szintigraphie eines Patienten mit Morbus Parkinson.

Abb. 3 zeigt die Szintigraphie ohne ROI's, während in Abb. 4 die entsprechenden ROI's digital eingesetzt wurden.

Bereits beim visuellen Vergleich der Szintigraphie des Gesunden mit der Szintigraphie des Patienten fällt eine geringere MIBG-Anreicherung in den Kopfspeicheldrüsen des Patienten auf.

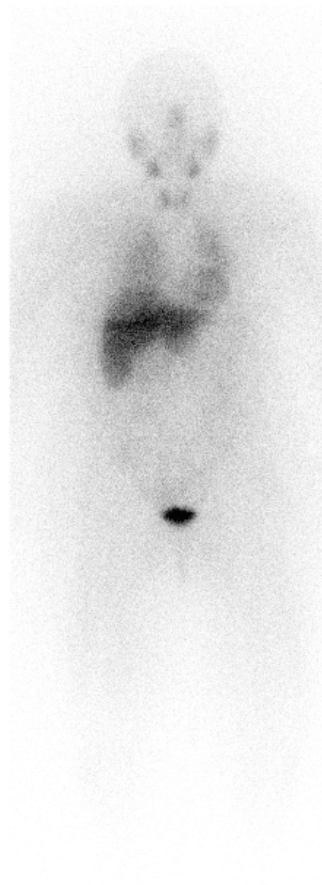


Abb. 3: MIBG-Szintigraphie eines Patienten mit Morbus Parkinson ohne eingezeichnete ROI's.

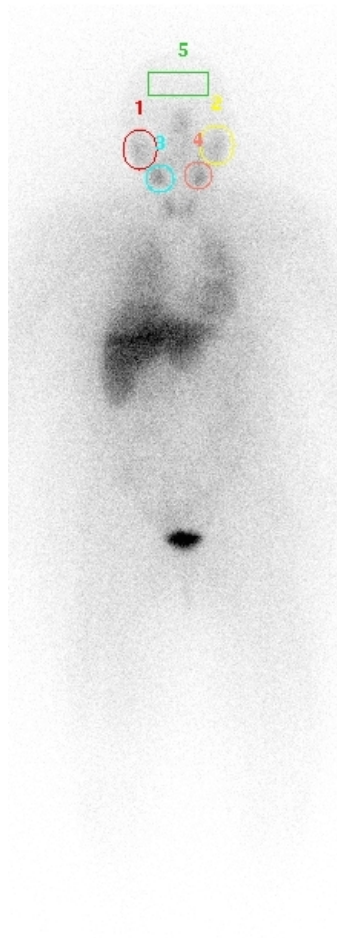


Abb. 4: MIBG-Szintigraphie des gleichen Parkinsonpatienten wie in Abb. 3 mit eingezeichneten ROI's: ROI 1 (rot) = rechte Gl. parotis, ROI 2 (gelb) = linke Gl. parotis, ROI 3 (türkis) = rechte Gl. submandibularis, ROI 4 (orange) = linke Gl. submandibularis, ROI 5 (grün) = Hintergrund-ROI (Großhirn).

Tabelle 1 gibt die jeweiligen Mittelwerte der MIBG-Anreicherung beider Gll. parotides und beider Gll. submandibulares für alle Gesunde und für alle Patienten wieder. Die Patienten wurden nach Hoehn und Yahr-Stadien unterteilt. Kein Patient befand sich im Hoehn und Yahr-Stadium V.

| | Gesunde | Patienten | | | |
|-----------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| H&Y | | I | II | III | IV |
| n= | 15 | 46 | 10 | 12 | 9 |
| Parotis | 3,29 ± 0,61 | 2,31 ± 0,46 | 2,51 ± 0,71 | 2,56 ± 0,43 | 2,83 ± 0,77 |
| Submandibularis | 3,66 ± 0,64 | 2,71 ± 0,46 | 2,93 ± 0,64 | 3,28 ± 0,69 | 3,47 ± 1,03 |

Tab. 1: Mittelwerte und Standardabweichung der MIBG-Anreicherung der Parkinsonpatienten und der Gesunden.

Im folgenden Diagramm (Abb. 5) sind die Mittelwerte aus Tabelle 1 dargestellt.

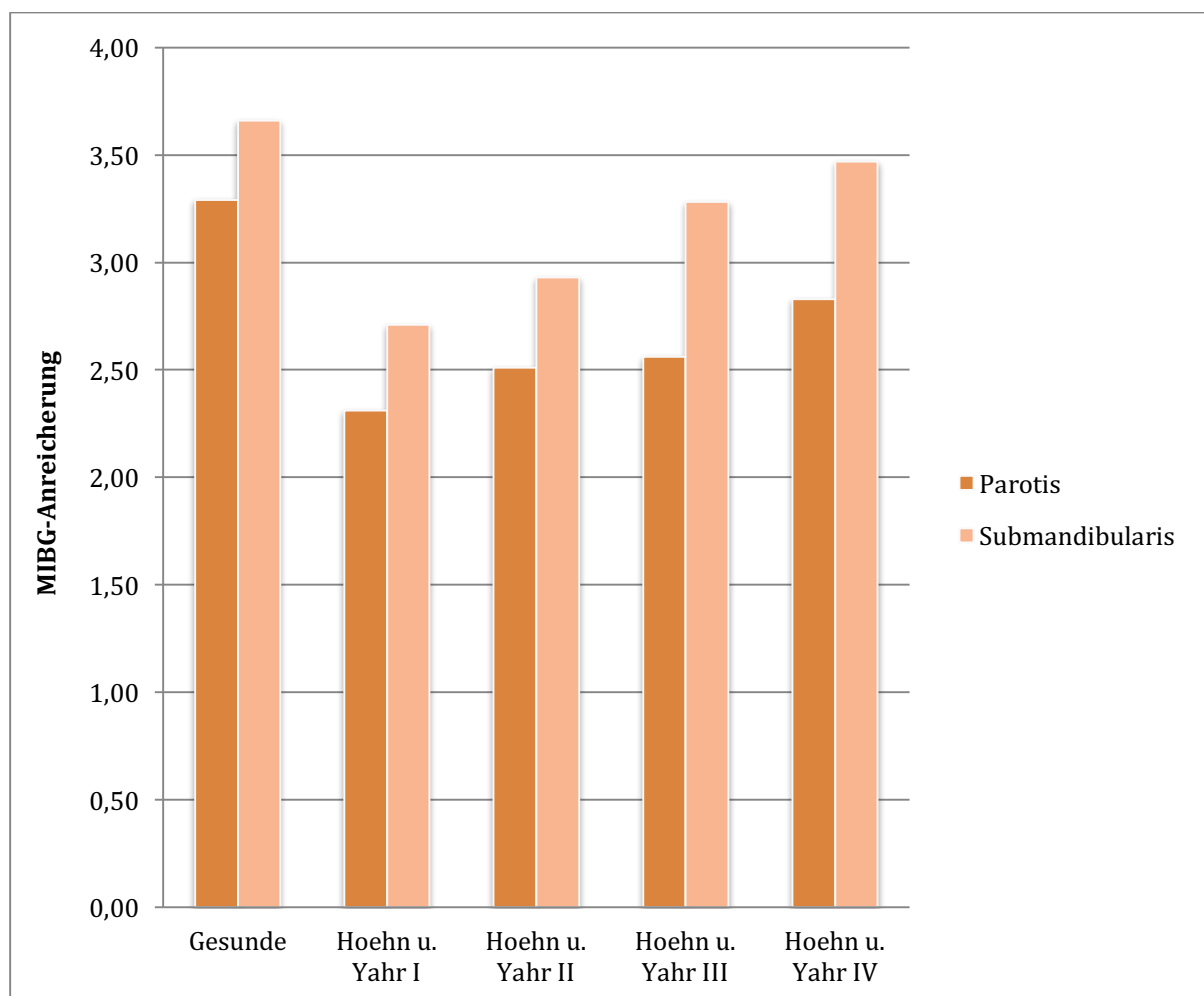


Abb. 5: MIBG-Anreicherung in den Speicheldrüsen; Gesunde versus Parkinsonpatienten.

Vergleicht man in Abbildung 5 die MIBG-Anreicherung in den jeweiligen Speicheldrüsen der Gesunden mit der Anreicherung des MIBG in den entsprechenden Speicheldrüsen der Parkinsonpatienten (unabhängig vom Hoehn und Yahr-Stadium), dann fällt schon auf den ersten Blick auf, dass in den Speicheldrüsen der Parkinsonpatienten die MIBG-Anreicherung niedriger als bei den Gesunden ist. Nach Austestung mittels Kruskal-Willis-Test zeigt sich hier eine Signifikanz ($p < 0,0001$, Kruskal-Willis-Test).

4.3 Seitenvergleich der Speicheldrüsen bezüglich MIBG-Anreicherung bei Parkinsonpatienten

Sowohl der Vergleich der rechten Gl. parotis versus linke Gl. parotis ($2,39 \pm 0,52$ vs. $2,48 \pm 0,60$; $p = 0,06$, Wilcoxon matched pairs test) als auch der Vergleich der rechten Gl. submandibularis versus linke Gl. submandibularis ($2,90 \pm 0,63$ vs. $2,93 \pm 0,72$; $p = 0,71$, Wilcoxon matched pairs test) ergab keine signifikanten Seitenunterschiede der MIBG-Anreicherung.

4.4 Relation zwischen MIBG-Anreicherung der Speicheldrüsen und klinischen Parametern beim Morbus Parkinson

Betrachtet man Tabelle 2, dann fallen zunächst signifikante Korrelationen mit dem Lebensalter auf.

| Korrelationen | Korrelationskoeffizient | p-Wert |
|--|-------------------------|----------|
| Lebensalter vs. beide Gll. parotides | + 0,36 (Spearman) | < 0,0001 |
| Lebensalter vs. beide Gll. submandibulares | + 0,33 (Spearman) | < 0,0001 |
| Lebensalter vs. Krankheitsdauer | + 0,24 (Pearson) | < 0,05 |
| Lebensalter vs. H&Y-Stadium | + 0,41 (Spearman) | < 0,001 |

Tab. 2: Korrelationen mit dem Lebensalter der Parkinsonpatienten (nicht adjustiert).

Die scheinbar signifikanten Korrelationen des Lebensalters sowohl mit den wesentlichen klinischen Daten als auch mit den nuklearmedizinischen Ergebnissen lässt sehr vermuten, dass der Parameter „Lebensalter“ einen Bias in den Statistiken verursacht, die Statistiken also verzerrt. Daher wurde mittels GEE (vgl. Material und

Methodik) im Folgenden eine Regression, adjustiert nach dem Lebensalter, gerechnet.

4.4.1 Korrelation zwischen MIBG-Anreicherung der Speicheldrüse und Krankheitsstadium (Hoehn und Yahr-Stadium)

Nachdem die Korrelation zwischen MIBG-Anreicherung der Speicheldrüsen und Hoehn und Yahr-Stadium ermittelt und jeweils eine altersadjustierte Regression gerechnet wurde, zeigte sich für beide Gll. parotides und für beide Gll. submandibulares keine Signifikanzen (Tab. 3).

| Korrelationen | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|------------------------------------|------------------------|--------|
| H&Y vs. beide Gll. parotides | + 0,10 | 0,81 |
| H&Y vs. beide Gll. submandibulares | + 0,23 | 0,06 |

Tab. 3: Korrelation zwischen Hoehn und Yahr-Stadium (H&Y) und Anreicherung der Speicheldrüsen (altersadjustiert).

Bei den Patienten mit Morbus Parkinson korrelierte also die Anreicherung der Speicheldrüsen nicht signifikant mit dem klinischen Parameter Krankheitsstadium.

4.4.2 Korrelation zwischen MIBG-Anreicherung der Speicheldrüsen und Krankheitsdauer

Auch bei der Korrelation zwischen MIBG-Anreicherung der Speicheldrüsen und der Krankheitsdauer wurde jeweils eine altersadjustierte Regression gerechnet. Eine Signifikanz konnte hier ebenfalls nicht festgestellt werden (Tabelle 4).

| Korrelationen | Regressionskoeffizient | p-Wert |
|--|------------------------|--------|
| Krankheitsdauer vs. beide Gll. parotides | + 0,003 | 1,00 |
| Krankheitsdauer vs. beide Gll. submandibulares | + 0,02 | 1,00 |

Tab. 4: Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Anreicherung der Speicheldrüsen (altersadjustiert).

5. Diskussion

5.1 Kritische Wertung der Fragestellung

Die Diagnosestellung des Morbus Parkinson stützt sich im Wesentlichen auf klinische Kriterien. Schrittweise wird unter Anwendung der „UK-Brain-Bank-Kriterien“ die Diagnose gestellt [35]. Zur Unterstützung der klinischen Diagnosestellung wurden zunehmend apparative Methoden etabliert. Hervorzuheben sind die nuklearmedizinischen Untersuchungen FP-CIT-SPECT (das sogenannte DaTScan), das IBZM-SPECT und die MIBG-Szintigraphie. Letztere nuklearmedizinische Methode wird in dieser Arbeit herangezogen. Der Befund einer verminderten MIBG-Anreicherung des Myokards in der MIBG-Szintigraphie weist eine hohe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Diagnose eines Morbus Parkinsons auf [8, 12, 52, 56, 62, 64].

Histopathologisch liegt beim Morbus Parkinson eine progrediente Lewy-Körperchen-Degeneration nicht nur intrakraniell, sondern auch extrakraniell in neuronalen Strukturen vor, namentlich in paravertebralen Ganglien, Ganglien des Plexus cardiacus, des Plexus coeliacus [10, 73] und des Plexus myentericus [19]. Die extrakranielle Lewy-Körperchen-Degeneration des sympathischen Plexus cardiacus wird bereits in der apparativen Diagnostik (MIBG-Szintigraphie) des Morbus Parkinson eingesetzt. Weiterhin wurden zahlreiche Studien zur Korrelation zwischen klinischer Symptomatik und myokardialer MIBG-Aufnahme publiziert: z. B. Korrelationen zwischen myokardialer MIBG-Szintigraphie und kognitiven Defiziten [44], visuellen Halluzinationen [45], Schlafstörungen innerhalb der REM-Schlafphase [54], Blasenfunktion [49], Mittelliniensymptomen [43] und Phänotyp [62, 67].

Die MIBG-Szintigraphie stellt neben der myokardialen MIBG-Aufnahme auch die MIBG-Aufnahme der Speicheldrüsen gut dar, was Veranlassung zur Durchführung dieser Studie gab: das Ganglion cervicale superius innerviert sympathisch die Kopfspeicheldrüsen [40]. In autoptischen Untersuchungen wurde auch im Ganglion cervicale superius eine Lewy-Körperchen-Degeneration detektiert [16]. Gemäß einer ausführlichen Literaturrecherche wurde bislang noch nicht untersucht, ob im Rahmen des Morbus Parkinson auch die sympathische Innervation der Kopfspeicheldrüsen – quantifizierbar durch deren MIBG-Anreicherung – beeinträchtigt ist. An dieser Stelle

knüpft die vorliegende Dissertation an. Zielsetzung der vorliegenden Dissertation war die sympathische Innervation der Kopfspeicheldrüsen mittels MIBG-Szintigraphie zu evaluieren. Die Aktualität der vorliegenden Fragestellung wird durch neueste Studien untermauert, welche auch in der Gl. submandibularis selbst [2, 16] sowie in kleineren Speicheldrüsen [22, 24] Lewy-Körperchen nachweisen konnten. Letztere Befunde würden eine autopsische intra vitam-Diagnose des Morbus Parkinson ermöglichen.

5.2 Kritische Wertung des Materials und der Methodik

5.2.1 Patientenkollektiv

Das Einschlusskriterium für die Studie war das Vorliegen der Diagnose Morbus Parkinson (idiopathisches Parkinsonsyndrom) nach den „United Kingdom Parkinson’s disease society brain bank clinical diagnostic criteria“ („UK-Brain Bank-Kriterien“) [35, 36]. Da dies eine klinische Diagnosestellung ist, ist es untersucherabhängig. Um diesen Störfaktor („Untersucherabhängigkeit“) entgegenzuwirken, wurden die Patienten von zwei unabhängigen Untersuchern nach diesen Kriterien klinisch untersucht.

Eine weitere Verzerrung der Ergebnisse könnte durch eine durchgemachte Chemotherapie, durch mögliche Nebendiagnosen (z.B. Speicheldrüsenerkrankung) oder durch die Einnahme bestimmter Medikamente [65] (z.B. trizyklische Antidepressiva, Amphetamine, Salbutamol, Amlodipin, Tramadol und diverse andere Medikamente) bedingt sein. Daher wurden Patienten mit diesen Faktoren aus der Studie ausgeschlossen.

5.2.2 MIBG-Szintigraphie

Zur Untersuchung der Kopfspeicheldrüsen zogen wir die bereits vorhandene myokardiale MIBG-Szintigraphie, welche eine etablierte Methode bei der Diagnosefindung des Morbus Parkinson darstellt, heran. Die MIBG-Szintigraphie wird durch die zugelassenen Antiparkinsonmedikamente nicht beeinflusst [75], die Patienten konnten somit ihre Antiparkinsonmedikation fortführen. Allerdings gibt es mehrere Medikamente, welche einen Einfluss auf die MIBG-Szintigraphie nehmen.

Somit ist es von entscheidender Bedeutung die Einnahme dieser Medikamente zum Zeitpunkt um die MIBG-Szintigraphie als Ausschlusskriterium dieser Studie zu definieren. Trizyklische Antidepressiva, Metoprolol und Opioide vermindern die Aufnahme des MIBG in noradrenerge Neuronen. Die in der Blutdrucktherapie verwendeten ACE-Hemmer (z.B. Captopril, Enalapril) und Calcium-Antagonisten (z.B. Nifedipin, Nicardipin, Amlodipin) steigern die MIBG-Aufnahme in noradrenerge Neuronen, ihre Einnahme war ebenfalls als Ausschlusskriterium zum Zeitpunkt der MIBG-Szintigraphie definiert [7, 23]. Die MIBG-Aufnahme der Kopfspeicheldrüsen wird auch durch Erkrankungen derselben beeinflusst. Patienten mit einer aktuellen oder früheren Erkrankung an einer Kopfspeicheldrüse wurden nicht in die Studie aufgenommen.

Zur Datenerhebung wurde die übliche ROI-Technik verwendet. Hier ist zu beachten, dass die Kopfspeicheldrüsen kleinstmöglich konturiert werden, um benachbarte Strukturen nicht zu erfassen. Andererseits musste aber auch darauf geachtet werden, dass keine Organaktivität ausgeschlossen wurde [26]. Fehler bei der Datenerhebung können also durch ein zu klein gewähltes ROI und somit durch einen Ausschluss von Organaktivität entstehen, woraus eine fälschlich niedrigere MIBG-Anreicherung vorgetäuscht wird.

Die Gll. sublinguales wurden bei der Datenerhebung wegen ihrer geringen Größe nicht gemessen.

5.2.3 Statistik

Um zufällige Korrelationen auszuschließen, wurde die sogenannte Bonferroni-Korrektur angewandt. Die weiterhin eingesetzten Berechnungen durch die GEE [47] zeigten klar, dass das Lebensalter eine statistische Störgröße darstellte. Für die einzelnen Parameter rechneten wir daher mittels der GEE eine Regression, adjustiert nach dem Lebensalter. Auf diese Weise ging der Bias-Faktor Lebensalter nicht in die Korrelationen ein.

5.3 Kritische Wertung der Ergebnisse

Als zentrales Ergebnis dieser Dissertation zeigt sich, dass die Parkinsonpatienten im Vergleich zu den Gesunden eine signifikant geringere MIBG-Anreicherung der Kopfspeicheldrüsen aufweisen. Hierbei korreliert bei den Parkinsonpatienten die MIBG-Anreicherung in den Kopfspeicheldrüsen weder mit der Krankheitsdauer noch mit dem Schweregrad der Parkinsonerkrankung (erfasst durch das Hoehn & Yahr-Stadium). Die sympathische Denervierung der Kopfspeicheldrüsen entwickelt sich offensichtlich unabhängig von der Dauer oder der Schwere der Erkrankung. Unsere Ergebnisse korrespondieren mit autoptischen Untersuchungen bei Patienten mit Morbus Parkinson, bei denen bereits in einem frühen Krankheitsstadium eine extrakranielle Lewy-Körperchen-Degeneration nachzuweisen war [16, 73].

Die erhobenen Daten zeigen, dass bereits in einem frühen Krankheitsstadium (Hoehn & Yahr-Stadium I) des Morbus Parkinson die MIBG-Anreicherung der Speicheldrüsen deutlich reduziert ist. Dieser Befund korrespondiert mit zahlreichen Vorbefunden, denen zufolge sich die Lewy-Körperchen-Degeneration nicht nur auf das Gehirn beschränkt, sondern umfangreich auch neurale Strukturen außerhalb des Gehirns involviert [16, 73] und dort zu nicht-motorischen Parkinsonsymptomen beiträgt. Hinsichtlich der Aktivität der Speicheldrüsen leiden Patienten mit Morbus Parkinson an einer Hypersalivation, so dass dem Patienten der Speichel häufig aus dem Mund läuft. Die Hauptursache für dieses Symptom wird in einer reduzierten Motorik der Schluckmuskulatur gesehen. Aufgrund seiner motorischen Defizite auch im Mund-Rachen-Bereich kann der Parkinsonpatient den Speichel nicht ausreichend schlucken, der Speichel sammelt sich in der Mundhöhle an [68]. Funktionell könnte die sympathische Minderinnervation der Speicheldrüsen dieses Phänomen verstärken: der Sympathicus reduziert die Menge und erhöht die Viskosität des gebildeten Speichels [59]. Eine verminderte sympathische Innervation der Kopfspeicheldrüsen hat also eine vermehrte Bildung eines weniger viskosen Speichels zur Folge, was eine Hypersalivation begünstigen könnte.

Neben dem im vorigen Abschnitt genannten pathophysiologischen Aspekt könnte man die Messung der MIBG-Anreicherung der Speicheldrüsen auch nutzen, um den Morbus Parkinson in einem Frühstadium zu erkennen. Denn wenn schon in einem Frühstadium bei definierter Parkinsonerkrankung eine geringere MIBG-Anreicherung

vorliegt, dann liegt es auch nahe, dass bei manchen Personen in einem präklinischen Krankheitsstadium ebenfalls eine geringe MIBG-Anreicherung der Speicheldrüsen vorliegt. Man könnte somit die MIBG-Szintigraphie, welche vor allem benutzt wird, um hypertensive Erkrankungen abzuklären, nutzen, um Hinweise auf einen präklinischen oder beginnenden Morbus Parkinson zu erhalten. Insofern könnte der MIBG-Anreicherung der Speicheldrüsen – analog zum Riechtest, zum Ultraschall der Substantia nigra und zur Anwesenheit von nächtlichen periodischen Beinbewegungen (= periodic leg movements) [18, 30, 31] – eine relevante Aussagekraft in der Erkennung des frühen oder gar des präklinischen Morbus Parkinson zukommen.

Andererseits kann bei den Patienten, bei denen eine myokardiale MIBG-Szintigraphie unter dem Verdacht auf einen Morbus Parkinson durchgeführt wird, die Betrachtung der Speicheldrüsen neben der Betrachtung des Myokards einen zusätzlichen Parameter darstellen, um die Diagnose des Morbus Parkinson zu stützen. Das ist vor dem Hintergrund zu sehen, dass die myokardiale MIBG-Szintigraphie in der Hälfte aller Patienten, die sich im Hoehn & Yahr-Stadium I befinden, normal ausfällt [32]. Somit könnte die Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie bezüglich der Diagnose des Morbus Parkinson gesteigert werden.

Interessant wäre es im Rahmen weiterer Studien die diagnostische Aussagekraft (insbesondere Sensitivität und Spezifität) der myokardialen MIBG-Szintigraphie mit der diagnostischen Aussagekraft der MIBG-Szintigraphie der Speicheldrüsen zu vergleichen.

5.4 Schlussfolgerung

Mit Hilfe der ¹²³Iod-MIBG-Szintigraphie konnte in der vorliegenden Dissertation gezeigt werden, dass Patienten mit Morbus Parkinson – neben der bereits bekannten myokardialen MIBG-Minderanreicherung – auch eine signifikant verminderte MIBG-Anreicherung in den Kopfspeicheldrüsen aufweisen. Die Anreicherung in den Kopfspeicheldrüsen ist unabhängig von der Dauer und Schwere der Erkrankung.

6. Literaturverzeichnis

1. Aita JF (1982) Why patients with Parkinson's disease fall. JAMA 247: 515-516
2. Beach TG, Adler CH, Dugger BN, et al. (2013) Arizona Parkinson's Disease Consortium. Submandibular gland biopsy for the diagnosis of Parkinson's disease. J Neuropathol Exp Neurol 72: 130-136
3. Becker G, Muller A, Braune S, et al. (2002) Early diagnosis of Parkinson's disease. J Neurol 249 Suppl 3: III/40-48
4. Becker G (2003) Methods for the early diagnosis of Parkinson's disease. Nervenarzt 74 Suppl 1: S7-11
5. Berlit P (2011) Klinische Neurologie. Springer, Berlin, Heidelberg
6. Bohuslavizki KH, Bleckmann C (2003) Scintigraphy of the Salivary Glands. Der Nuklearmediziner 26: 8-12
7. Bombardieri E, Aktolun C, Baum RP, et al. (2003) ¹³¹I/¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30: BP132-139
8. Braune S (2001) The role of cardiac metaiodobenzylguanidine uptake in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. Clin Auton Res 11: 351-355
9. Brown P, Steiger MJ (1996) Basal ganglia gait disorders. In: Bronstein AM, Brandt T, Woollacott MH (ed) Clinical Disorders of Balance, Posture and Gait, pp. 156–167. Arnold, London, Sydney, Auckland,
10. Cersosimo MG, Benarroch EE (2008) Neural control of the gastrointestinal tract: implications for Parkinson disease. Mov Disord 23: 1065-1075

11. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV (2006) Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 5: 235-245
12. Courbon F, Brefel-Courbon C, Thalamas C, et al. (2003) Cardiac MIBG scintigraphy is a sensitive tool for detecting cardiac sympathetic denervation in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 18: 890-897
13. D'Amolio M, Ragonese P, Morgante L, et al. (2006) Long-term survival of Parkinson's disease: a population-based study. *J Neurol* 253: 33-37
14. De Lau LML, Breteler MMB (2006) Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5: 525-535
15. De Rijk MC, Breteler MMB, Graveland GA et al. (1995) Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: The Rotterdam Study. *Neurology* 45: 2143-2146
16. Del Tredici K, Hawkes CH, Ghebremedhin E, Braak H (2010) Lewy pathology in the submandibular gland of individuals with incidental Lewy body disease and sporadic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 119: 703-713
17. Dissanayaka NN, Sellbach A, Matheson S et al. (2010) Anxiety disorders in Parkinson's disease: prevalence and risk factors. *Mov Disord* 25: 838-845
18. Doty RL, Deems D, Steller S (1988) Olfactory dysfunction in Parkinson's disease: A general deficit unrelated to neurologic signs, disease stage, or disease duration. *Neurology* 38: 1237-1244
19. Edwards LL, Quigley EM, Pfeiffer RF (1992) Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease: frequency and pathophysiology. *Neurology* 42: 726-732
20. Elbaz A, Bower JH, Peterson BJ, et al. (2003) Survival study of Parkinson disease in Olmsted County, Minnesota. *Arch Neurol* 60: 91-96

21. Fahn S, Elton R, Marsden CD, et al. (1987) Recent Developments in Parkinson's Disease, Vol 2. Florham Park, New York
22. Folgoas E, Lebouvier T, Leclair-Visonneau L, Cersosimo MG, Barthelaix A, Derkinderen P, Letournel F (2013) Diagnostic value of minor salivary glands biopsy for the detection of Lewy pathology. *Neurosci Lett* 551: 62-64
23. Franzius C, Schmidt M, Hero B, Pfluger T, Hahn K (2008) Procedure guidelines for MIBG-scintigraphy in children. *Nuklearmedizin* 47: 132-138
24. Gao L, Chen H, Li X, Li F, Ou-Yang Q, Feng T (2015) The diagnostic value of minor salivary gland biopsy in clinically diagnosed patients with Parkinson's disease: comparison with DAT PET scans. *Neurol Sci* 36: 1575-1580
25. Gasnier B, Roisin MP, Scherman D, et al. (1986) Uptake of meta-iodobenzylguanidine by bovine chromaffin granule membranes. *Mol Pharmacol* 29: 275-280
26. Geworski L, Lottes G, Reiners Chr, Schober O (2003) Empfehlungen zur Qualitätskontrolle in der Nuklearmedizin – Klinik und Messtechnik. Schattauer, Stuttgart, New York
27. Glowinski JV, Kilty JE, Amara SG, et al. (1993) Evaluation of metaiodobenzylguanidine uptake by the norepinephrine, dopamine and serotonin transporters. *J Nucl Med* 34: 1140-1146
28. Goetz CG, Fahn S, Martinez-Martin P, et al. (2007) Movement Disorder Society- Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): Process, Format, and Clinimetric Testing Plan. *Mov Disord* 22: 41-47

29. Greenland S, Rothman KJ (2008) Introduction to Stratified Analysis, in: Rothman KJ, Greenland S, Lash TL (Eds.), Modern Epidemiology, 3rd edition, pp. 258-262, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia,
30. Hacke W (2010) Neurologie. 13. Auflage, Springer, Berlin, Heidelberg
31. Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. (2009) Prevalence of smell loss in Parkinson's disease – a multicenter study. Parkinsonism Relat Disord 15: 490-494
32. Hamada K, Hirayama M, Watanabe H, Kobayashi R, Ito H, Ieda T, Koike Y, Sobue G. (2003) Onset age and severity of motor impairment are associated with reduction of myocardial 123I-MIBG uptake in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74: 423-426
33. Hartmann, Kahl-Scholz, Vockelmann (2014) Fachwissen MTRA. Springer, Berlin, Heidelberg
34. Hufschmidt A, Lücking CH (2009) Neurologie compact, 5. Auflage. Thieme, Stuttgart
35. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, et al. (1992) Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 55: 181-184
36. Hughes AJ, Daniel SE, Ben-Shlomo Y, et al. (2002) The accuracy of diagnosis of parkinsonian syndromes in a specialist movement disorder service. Brain 125: 861-870
37. Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, et al. (1999) Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. Neurology 52: 1269-1271

38. Jankovic J, Kapadia AS (2001) Functional decline in Parkinson disease. *Arch Neurol* 58: 1611-1615
39. Jost WH (2013) Urological problems in Parkinson's Disease: clinical aspects. *J Neurol Transm* 120: 587-591
40. Kahle W, Frotscher M (2013) Taschenatlas Anatomie – Nervensystem und Sinnesorgane. 11. Auflage, Thieme, Stuttgart
41. Kalf JG, de Swart BJ, Borm GF, et al. (2009) Prevalence and definition of drooling in Parkinson's disease: a systematic review. *J Neurol* 256: 1391-1396
42. Kaufmann H, Nahm K, Purohit D, et al. (2004) Autonomic failure as the initial presentation of Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* 63: 1093-1095
43. Kim JS, Lee KS, Song IU, et al. (2008) Cardiac sympathetic denervation is correlated with Parkinsonian midline motor symptoms. *J Neurol Sci* 270: 122-126
44. Kim JS, Shim YS, Song IU, et al. (2009) Cardiac sympathetic denervation and its association with cognitive deficits in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 15: 706-708
45. Kitayama M, Wada-Isoe K, Irizawa Y, et al. (2008) Association of visual hallucinations with reduction of MIBG cardiac uptake in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 264: 22-26
46. Levy G, Tang MX, Louis ED, et al. (2002) The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 59: 1708-1713
47. Liang KY, Zeger SL (1986) Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 73: 13-22

48. Masuhr N (2013) Duale Reihe Neurologie. 7. Auflage, Thieme, Stuttgart
49. Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. (2006) Does cardiac metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in Parkinson's disease correlate with major autonomic symptoms? Parkinsonism Relat Disord 12: 284-288
50. Mattle H, Mumenthaler M (2012) Neurologie. 13. Auflage, Thieme, Stuttgart
51. Micieli G, Tosi P, Marcheselli S, et al. (2003) Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Neurol Sci 24 (Suppl 1): 32-34
52. Nagayama H, Hamamoto M, Ueda M, et al. (2005) Reliability of MIBG myocardial scintigraphy in the diagnosis of Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 76: 249-251
53. Nakajo M, Shapiro B, Copp J, et al. (1983) The Normal and Abnormal Distribution of the Adrenomedullary Imaging Agent m-[I-131]Iodobenzylguanidine (I-131 MIBG) in Man: Evaluation by Scintigraphy. J Nucl Med 24: 672-682
54. Nomura T, Inoue Y, Högl B, et al. (2010) Relationship between (123)I-MIBG scintigrams and REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 16: 683-685
55. Okada Y, Ito Y, Aida J, et al. (2004) Lewy bodies in the sinoatrial nodal ganglion: clinicopathological studies. Pathol Int 54: 682-687
56. Orimo S, Ozawa E, Nakade S, et al. (1999) (123)I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 67: 189-194
57. Papatsoris AG, Deliveliotis C, Singer C et al. (2006) Erectile dysfunction in Parkinson's disease. Urology 67: 447-451

58. Parkinson J (1817) An essay on the shaking palsy. Sherwood, Neely and Jones, London
59. Proctor GB, Carpenter GH (2014) Salivary secretion: mechanism and neural regeneration. *Monogr Oral Sci* 24: 14-29
60. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, et al. (2002) Systematic Evaluation of Rating Scales for Impairment and Disability in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 17: 867-876
61. Riedel O, Klotsche J, Spottke A et al. (2008) Cognitive impairment in 873 patients with idiopathic Parkinson's disease. Results from the German Study on Epidemiology of Parkinson's Disease with Dementia (GEPAD). *J Neurol* 255: 255-264
62. Saiki S, Hirose G, Sakai K, et al. (2004) Cardiac 123I-MIBG scintigraphy can assess the disease severity and phenotype of PD. *J Neurol Sci* 220: 105-111
63. Sakakibara R, Shinotoh H, Uchiyama T, et al. (2001) Questionnaire-based assessment of pelvic organ dysfunction in Parkinson's disease. *Auton Neurosci* 92: 76-85
64. Sawada H, Oeda T, Yamamoto K, et al. (2009) Diagnostic accuracy of cardiac metaiodobenzylguanidine scintigraphy in Parkinson disease. *Eur J Neurol* 16: 174-182
65. Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, et al. (1992) A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 13: 513-521
66. Spiegel J, Möllers MO, Jost WH, et al. (2005) FP-CIT and MIBG Scintigraphy in Early Parkinson's Disease. *Mov Disord* 20: 552-561

67. Spiegel J, Hellwig D, Farmakis G, et al. (2007) Myocardial sympathetic degeneration correlates with clinical phenotype of Parkinson's disease. *Mov Disord* 22: 1004-1008
68. Srivanitchapoom P, Pandey S, Hallett M (2014) Drooling in Parkinson's disease: a review. *Parkinsonism Relat Disord* 20(11): 1109-1118
69. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J et al. (2006) Practice Parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 66: 968-975
70. Trepel M (2004) *Neuroanatomie – Struktur und Funktion*. Elsevier GmbH, München
71. Turner B (1968) Pathology of paralysis agitans. In: Vinken PJ, Bruyn GW (ed) *Handbook of Clinical Neurology: Parkinson's disease*. North-Holland Publishing Company, John Wiley & Sons Inc, Amsterdam, New York p212–217
72. Verbaan D, Marinus J, Visser M, et al. (2007) Patient-reported autonomic symptoms in Parkinson's disease. *Neurology* 69: 333-341
73. Wakabayashi K (1989) Parkinson's disease: the distribution of Lewy bodies in the peripheral autonomic nervous system. *No To Shinkei* 41: 965-971
74. Wakabayashi K, Takahashi H (1997) Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. *Eur Neurol* 38 Suppl 2: 2-7
75. Wieland DM, Brown LE, Rogers WL, et al. (1981) Myocardial imaging with a radioiodinated norepinephrine storage analog. *J Nucl Med* 22: 22-31
76. Yoshita M, Hayashi M, Hirai S (1998) Decreased myocardial accumulation of ¹²³I-meta-iodobenzyl guanidine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun* 19: 137-142

7. Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|--|
| GEE | Generalized Estimating Equations |
| Gl. | Glandula |
| GII. | Glandulae |
| H&Y | Hoehn & Yahr |
| MBq | Mega-Becquerel |
| MIBG | Metaiodobenzylguanidine |
| PD | Parkinson's disease |
| ROI | region of interest |
| UPDRS | Unified Parkinson's Disease Rating Scale |

8. Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1: MIBG-Szintigraphie eines Gesunden ohne eingezeichnete ROI's.
- Abbildung 2: MIBG-Szintigraphie des gleichen Gesunden wie in Abb. 1 mit eingezeichneten ROI's: ROI 1 (rot) = rechte Gl. parotis, ROI 2 (gelb) = linke Gl. parotis, ROI 3 (türkis) = rechte Gl. submandibularis, ROI 4 (orange) = linke Gl. submandibularis, ROI 5 (grün) = Hintergrund-ROI (Großhirn).
- Abbildung 3: MIBG-Szintigraphie eines Patienten mit Morbus Parkinson ohne eingezeichnete ROI's.
- Abbildung 4: MIBG-Szintigraphie des gleichen Parkinsonpatienten wie in Abb. 3 mit eingezeichneten ROI's: ROI 1 (rot) = rechte Gl. parotis, ROI 2 (gelb) = linke Gl. parotis, ROI 3 (türkis) = rechte Gl. submandibularis, ROI 4 (orange) = linke Gl. submandibularis, ROI 5 (grün) = Hintergrund-ROI (Großhirn).
- Abbildung 5: MIBG-Anreicherung in den Speicheldrüsen; Gesunde versus Parkinsonpatienten.

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mittelwerte und Standardabweichung der MIBG-Anreicherung der Parkinsonpatienten und der Gesunden.

Tabelle 2: Korrelationen mit dem Lebensalter der Parkinsonpatienten (nicht adjustiert).

Tabelle 3: Korrelation zwischen Hoehn und Yahr-Stadium (H&Y) und Anreicherung der Speicheldrüsen (altersadjustiert).

Tabelle 4: Korrelation zwischen Krankheitsdauer und Anreicherung der Speicheldrüsen (altersadjustiert).

10. Publikation

Diese Dissertation wurde in der peer-reviewten Zeitschrift „Parkinsonism and Related Disorders“ publiziert:

Haqparwar J, Pepe A, Fassbender K, Dillmann U, Ezziddin S, Schaefer A, Leppert D, Spiegel J. Reduced MIBG accumulation of the parotid and submandibular glands in idiopathic Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2016 Oct 15. pii: S1353-8020(16)30398-4. doi: 10.1016/j.parkreldis.2016.10.011.

11. Anhang

11.1 UK (United Kingdom) Parkinson's Disease Society Brain Bank Kriterien [35]

1. Schritt: Diagnose des Parkinsonsyndroms

- Bradykinese und
- mindestens eines der folgenden Symptome:
Rigor, 4-6/s-Ruhetremor, posturale Instabilität

2. Schritt: Ausschlusskriterien für ein Morbus Parkinson

(kein Morbus Parkinson, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt ist)

- Anamnestisch wiederholte Schlaganfälle mit schrittweiser Zunahme von Parkinsonsymptomen
- Anamnestisch wiederholte Schädeltraumen
- Anamnestisch durchgemachte Enzephalitis
- Okulogyre Krisen
- Neuroleptische Behandlung zu Beginn der Symptome
- Mehr als ein erkrankter Verwandter
- Andauernde Remission
- Streng einseitige Symptome nach 3 Jahren
- Supranukleäre Blickparese
- Zerebelläre Symptome
- Frühe schwere autonome Symptome
- Frühe schwere Demenz
- Positives Babinskizeichen
- Zerebraler Tumor oder kommunizierender Hydrozephalus in der kraniellen Bildgebung
- Kein Ansprechen auf hohe Levodopa-Dosen
- MPTP-Exposition

3. Schritt: Supportive positive Kriterien für einen Morbus Parkinson

(Drei oder mehr Kriterien werden für die Diagnose eines definitiven Morbus Parkinson gefordert)

- Einseitiger Beginn
- Andauernde Asymmetrie, wobei initial betroffene Seite stärker affiziert ist
- Vorhandener Ruhetremor
- Voranschreitende Erkrankung
- Gute Antwort auf Levodopa
- Schwere levodopa-induzierte choreatische Hyperkinesen
- Ansprechen auf Levodopa über mindestens 5 Jahre
- Klinischer Verlauf von mindestens 10 Jahren

11.2 Unified Parkinson´s disease rating scale (UPDRS) [21]

I. Kognitive Funktionen, Verhalten und Stimmung

1. Intellektuelle Einschränkung:

0 - Keine.

1 - Leicht. Vergesslichkeit mit teilweiser Erinnerung an Ereignisse und keine anderweitigen Schwierigkeiten.

2 - Mäßiger Gedächtnisverlust mit Desorientierung und mäßigen Schwierigkeiten beim Meistern komplexer Probleme. Leichte, aber definitive Einschränkung zu Hause mit der Notwendigkeit einer gelegentlichen Hilfe.

3 - Schwerer Gedächtnisverlust mit zeitlicher und häufig örtlicher Desorientierung. Schwere Einschränkung bei der Bewältigung von Problemen.

4 - Schwerer Gedächtnisverlust, Orientierung nur zur Person erhalten; kann keine Urteile fällen und keine Probleme lösen; benötigt bei der persönlichen Pflege viel Hilfe; kann nicht mehr alleine gelassen werden.

2. Denkstörungen: (als Folge von Demenz oder Medikamenten-Intoxikationen)

0 - Keine.

1 - Lebhaftige Träume.

2 - „Gutartige“ Halluzinationen mit erhaltener Einsicht.

3 - Gelegentliche bis häufige Halluzinationen oder Wahnvorstellungen; keine Einsicht; könnte sich störend auf die täglichen Aktivitäten auswirken.

4 - Persistierende Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder floride Psychose. Kann sich nicht selbst versorgen.

3. Depression:

0 - Nicht vorhanden.

1 - Zeitweise Traurigkeit oder Schuldgefühl stärker als normal, niemals Tage oder Wochen anhaltend.

2 - Anhaltende Depression (1 Woche oder länger).

- 3 - Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen (Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme, Verlust des Interesses).
- 4 - Anhaltende Depression mit vegetativen Symptomen und Selbstmordgedanken oder -absichten.

4. Motivation/Initiative:

- 0 - Normal.
- 1 - Weniger energisch als sonst; stärker passiv.
- 2 - Fehlende Initiative oder Desinteresse an nicht routinemäßigen Aktivitäten.
- 3 - Fehlende Initiative oder Desinteresse an täglichen (routinemäßigen) Aktivitäten.
- 4 - In sich gekehrt, völliges Fehlen von Motivation.

II. Aktivitäten des täglichen Lebens (jeweils getrennt in on/off-Perioden)

5. Sprache:

- 0 - Normal.
- 1 - Leicht beeinträchtigt. Keine Verständigungsschwierigkeiten.
- 2 - Mäßig beeinträchtigt. Wird bisweilen gebeten, etwas zu wiederholen.
- 3 - Stark beeinträchtigt. Wird häufig gebeten, etwas zu wiederholen.
- 4 - Meistens unverständlich.

6. Speichelsekretion:

- 0 - Normal.
- 1 - Gering, aber eindeutig vermehrter Speichel im Mund; nachts gelegentlich Speichelaustritt.
- 2 - Mäßig vermehrte Speichelsekretion; eventuell minimaler Speichelaustritt.
- 3 - Deutlich vermehrte Speichelsekretion mit leichtem Speichelaustritt.
- 4 - Ausgeprägter Speichelaustritt, muss ständig Papiertuch oder Taschentuch benutzen.

7. Schlucken:

- 0 - Normal.
- 1 - Seltenes Würgen/ Verschlucken.
- 2 - Gelegentliches Würgen/ Verschlucken.
- 3 - Weiche Nahrung erforderlich.
- 4 - Ernährung über Magensonde oder Gastrostomie erforderlich.

8. Handschrift:

- 0 - Normal.
- 1 - Etwas langsam oder klein.
- 2 - Mäßig langsam oder klein; sämtliche Wörter leserlich.
- 3 - Stark beeinträchtigt; nicht alle Wörter leserlich.
- 4 - Die Mehrzahl der Wörter ist unleserlich.

9. Speisen schneiden und mit Utensilien umgehen:

- 0 - Normal.
- 1 - Etwas langsam und unbeholfen, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2 - Kann die meisten Speisen schneiden, jedoch unbeholfen und langsam; etwas Hilfe erforderlich.
- 3 - Speisen müssen von jemandem geschnitten werden, kann aber noch langsam essen.
- 4 - Muss gefüttert werden.

10. Anziehen:

- 0 - Normal.
- 1 - Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.
- 2 - Gelegentliche Hilfe beim Knöpfen, beim Schlüpfen in die Ärmel.
- 3 - Beträchtliche Hilfe erforderlich, kann aber manches alleine schaffen.
- 4 - Hilflös.

11. Hygiene:

0 - Normal.

1 - Etwas langsam, aber keine Hilfe erforderlich.

2 - Braucht beim Duschen und Baden Hilfe; oder bei der Körperpflege sehr langsam.

3 - Braucht Hilfe beim Waschen, Zähne putzen, Haare kämmen und beim Gang auf die Toilette.

4 - Foley-Katheter oder andere mechanische Hilfsmittel.

12. Umdrehen im Bett und Bettwäsche zurechtziehen:

0 - Normal.

1 - Etwas langsam und unbeholfen, benötigt aber keine Hilfe.

2 - Kann sich alleine, jedoch unter großen Schwierigkeiten, herumdrehen und die Bettwäsche zurechtziehen.

3 - Beginnt es, kann sich aber nicht alleine im Bett umdrehen oder die Bettwäsche zurechtziehen.

4 - Hilflös.

13. Fallen (unabhängig von Starre):

0 - Kein.

1 - Seltenes Fallen.

2 - Gelegentliches Fallen, weniger als einmal pro Tag.

3 - Fällt durchschnittlich einmal pro Tag.

4 - Fällt häufiger als einmal pro Tag.

14. Erstarren beim Gehen:

0 - Kein.

1 - Seltenes Erstarren beim Gehen; eventuell verzögerter Start.

2 - Gelegentliches Erstarren beim Gehen.

3 - Regelmäßiges Erstarren. Gelegentliches Fallen nach Erstarren.

4 - Häufiges Fallen nach Erstarren.

15. Laufen:

0 - Normal.

1 - Leichte Schwierigkeiten. Eventuell fehlendes Mitschwingen der Arme, eventuell Neigung das Bein nachzuziehen.

2 - Mäßige Schwierigkeiten, benötigt jedoch wenig oder keine Hilfe.

3 - Schwere Gehstörung, benötigt Hilfe.

4 - Kann selbst mit Hilfe nicht mehr gehen.

16. Tremor:

0 - Keiner.

1 - Leicht und selten auftretend.

2 - Mäßig; für den Patienten lästig.

3 - Stark, bei zahlreichen Aktivitäten hinderlich.

4 - Ausgeprägt; bei den meisten Aktivitäten hinderlich.

17. Sensorische Beschwerden infolge von Parkinsonismus:

0 - Keine.

1 - Gelegentliches Taubheitsgefühl, Kribbeln oder leichte Schmerzen.

2 - Häufiges Taubheitsgefühl, Kribbeln oder Schmerzen, nicht störend.

3 - Häufig schmerzhaft empfindungen.

4 - Unerträgliche Schmerzen.

III. Motorische Untersuchung**18. Sprache:**

0 - Normal.

1 - Leichte Abnahme von Ausdruck, Diktion und/oder Volumen.

2 - Monoton, verwaschen, aber verständlich; mäßig behindert.

3 - Deutliche Beeinträchtigung, schwer zu verstehen.

4 - Unverständlich.

19. Gesichtsausdruck:

0 - Normal.

1 - Minimal veränderte Mimik, könnte ein normales „Pokergesicht“ sein.

2 - Leichte, aber eindeutig abnorme Verminderung des Gesichtsausdruckes.

3 - Mäßig verminderte Mimik; Lippen zeitweise geöffnet.

4 - Maskenhaftes oder erstarrtes Gesicht mit stark oder völlig fehlendem Ausdruck; Lippen stehen um 7 mm auseinander.

20. Ruhetremor: (Kopf, obere und untere Extremitäten)

0 - Fehlt.

1 - Leicht und selten vorhanden.

2 - Geringe Amplitude persistierend; oder mäßige Amplitude, aber nur intermittierend auftretend.

3 - Mäßige Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

4 - Ausgeprägte Amplitude, die meiste Zeit vorhanden.

21. Aktions- oder Haltungstremor der Hände:

0 - Fehlt.

1 - Leicht; bei Bewegung vorhanden.

2 - Mäßige Amplitude, bei Bewegung vorhanden.

3 - Mäßige Amplitude, bei Beibehalten der Haltung und bei Bewegung vorhanden.

4 - Ausgeprägte Amplitude; beim Essen störend.

22. Rigidity: (Geprüft bei passiver Bewegung der großen Gelenke am sitzenden Patienten. Zahnradphänomen kann ignoriert werden.)

0 - Fehlt.

1 - Leicht oder nur erkennbar bei Aktivierung durch spiegelbildliche oder andere Bewegungen.

2 - Leicht bis mäßig.

3 - Ausgeprägt, jedoch voller Bewegungsumfang bleibt erreicht.

4 - Stark; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen.

23. Fingerklopfen: (Patient berührt in rascher Reihenfolge den Daumen mit dem Zeigefinger.)

0 - Normal.

1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.

4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

24. Handbewegungen: (Patient öffnet und schließt die Hände in rascher Reihenfolge.)

0 - Normal.

1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.

4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

25. Rasch wechselnde Bewegungen der Hände: (Pronation-Supinations-Bewegung der Hände, vertikal oder horizontal, mit größtmöglicher Amplitude, beide Hände gleichzeitig.)

0 - Normal.

1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.

4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

26. Agilität der Beine: (Der Patient klopft in rascher Reihenfolge mit der Ferse auf den Boden und hebt dabei das ganze Bein an. Die Amplitude soll mindestens 7,5 cm betragen.)

0 - Normal.

1 - Leichte Verlangsamung und/oder Verringerung der Amplitude.

2 - Mäßig eingeschränkt. Eindeutige und frühzeitige Ermüdung. Bewegung kann gelegentlich unterbrochen werden.

3 - Stark eingeschränkt. Verzögerter Start der Bewegungen oder Unterbrechung fortlaufender Bewegungen.

4 - Kann die Aufgabe kaum ausführen.

27. Aufstehen vom Stuhl: (Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen von einem geradlehnigen Stuhl aufzustehen.)

0 - Normal.

1 - Langsam; kann mehr als einen Versuch benötigen.

2 - Stößt sich an den Armlehnen hoch.

3 - Neigt zum Zurückfallen und muss es eventuell mehrmals versuchen, kann jedoch ohne Hilfe aufstehen.

4 - Kann ohne Hilfe nicht aufstehen.

28. Haltung:

0 - Normal aufrecht.

1 - Nicht ganz aufrecht, leicht vorgebeugte Haltung; könnte bei einem älteren Menschen normal sein.

2 - Mäßig vorgebeugte Haltung; eindeutig abnorm, kann leicht zu einer Seite geneigt sein.

3 - Stark vorgebeugte Haltung mit Kyphose; kann mäßig zu einer Seite geneigt sein.

4 - Ausgeprägte Beugung mit extrem abnormer Haltung.

29. Gang:

0 - Normal.

- 1 - Geht langsam, kann einige kurze Schritte schlurfen, jedoch keine Festination oder Propulsion.
- 2 - Gehen schwierig, benötigt aber wenig oder keine Hilfe; eventuell leichtes Trippeln, kurze Schritte oder Propulsion.
- 3 - Starke Gehstörung, benötigt Hilfe.
- 4 - Kann überhaupt nicht gehen, auch nicht mit Hilfe.

30. Haltungsstabilität: (Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten; der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet.)

- 0 - Normal.
- 1 - Retropulsion, gleicht aber ohne Hilfe aus.
- 2 - Fehlen einer Haltungsreaktion; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde.
- 3 - Sehr instabil; neigt dazu, spontan das Gleichgewicht zu verlieren.
- 4 - Kann nicht ohne Unterstützung stehen.

31. Bradykinesie und Hypokinesie des Körpers: (Kombination aus Langsamkeit, Zögern, verminderten Mitbewegungen der Arme, geringe Bewegungsamplitude und allgemeine Bewegungsarmut.)

- 0 - Keine.
- 1 - Minimale Verlangsamung, Bewegung wirkt beabsichtigt; könnte bei manchen Menschen normal sein. Möglicherweise herabgesetzte Amplitude.
- 2 - Leichte Verlangsamung und Bewegungsarmut, die eindeutig abnorm sind.
Alternativ auch herabgesetzte Amplitude.
- 3 - Mäßige Verlangsamung und Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.
- 4 - Ausgeprägte Verlangsamung, Bewegungsarmut oder Herabsetzung der Amplitude.

IV. Komplikationen der Behandlung (in der vergangenen Woche)

A Dyskinesien

32. Dauer: Zu welcher Tageszeit treten die Dyskinesien auf? (Anamnestische Angaben)

- 0 - Keine.
- 1 - 1 - 25% des Tages.
- 2 - 26 - 50% des Tages.
- 3 - 51 - 75% des Tages.
- 4 - 76 - 100% des Tages.

33. Behinderung: Wie hinderlich sind die Dyskinesien? (Anamnestische Angaben; können durch Untersuchung in der Sprechstunde modifiziert werden.)

- 0 - Keine Behinderung.
- 1 - Leichte Behinderung.
- 2 - Mäßige Behinderung.
- 3 -Starke Behinderung.
- 4 -Vollständige Behinderung.

34. Schmerzhaftes Dyskinesien: Wie schmerzhaft sind die Dyskinesien?

- 0 - Keine schmerzhaften Dyskinesien.
- 1 - Leicht.
- 2 - Mäßig.
- 3 - Stark.
- 4 - Ausgeprägt.

35. Auftreten von Dystonie am frühen Morgen: (Anamnestische Angaben)

- 0 - Nein.
- 1 - Ja.

B Klinische Fluktuationen

36. Lassen sich „off“-Perioden voraussagen?

0 - Nein.

1 - Ja.

37. Sind „off“-Perioden nicht vorhersagbar?

0 - Nein.

1 - Ja.

38. Treten „off“-Perioden plötzlich auf, z.B. innerhalb von wenigen Sekunden?

0 - Nein.

1 - Ja.

39. Für welche Dauer befindet sich der Patient tagsüber durchschnittlich im „off“- Stadium?

0 - Überhaupt nicht.

1 - 1 - 25% des Tages.

2 - 26 - 50% des Tages.

3 - 51 - 75% des Tages.

4 - 76 - 100% des Tages.

C Anderweitige Komplikationen

40. Leidet der Patient an Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen?

0 - Nein.

1 - Ja.

41. Leidet der Patient an Schlafstörungen, z.B. Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit?

0 - Nein.

1 - Ja.

42. Hat der Patient orthostatische Symptome?

0 - Nein.

1 - Ja.

V. Modifizierte Stadienbestimmung nach Hoehn und Yahr

| | |
|---------------|--|
| Stadium 0 = | Keine Anzeichen der Erkrankung. |
| Stadium 1 = | Einseitige Erkrankung. |
| Stadium 1.5 = | Einseitige und axiale Beteiligung. |
| Stadium 2 = | Beidseitige Erkrankung ohne Gleichgewichtsstörung. |
| Stadium 2.5 = | Leichte beidseitige Erkrankung mit Ausgleich beim Zugtest. |
| Stadium 3 = | Leichte bis mäßige beidseitige Erkrankung: leichte Haltungsinstabilität; körperlich unabhängig. |
| Stadium 4 = | Starke Behinderung; kann noch ohne Hilfe laufen oder stehen. |
| Stadium 5 = | Ohne Hilfe an den Rollstuhl gefesselt oder bettlägerig. |

VI. SCHWAB UND ENGLAND SKALA

100 % Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen ohne Verlangsamung, Schwierigkeiten oder Behinderung ausführen. Völlig gesund. Keine Schwierigkeiten wahrgenommen.

90 % Völlig unabhängig. Kann sämtliche Verrichtungen mit geringer Verlangsamung, Schwierigkeiten und Behinderung ausführen. Kann doppelt so lange dazu brauchen. Schwierigkeiten werden bewusst.

80 % Bei den meisten Verrichtungen völlig unabhängig. Braucht dafür doppelt so viel Zeit. Ist sich der Schwierigkeiten und Verlangsamung bewusst.

70 % Nicht völlig unabhängig. Bei manchen Verrichtungen größere Schwierigkeiten, braucht für einige drei- bis viermal so lange. Muss einen großen Teil des Tages auf die Verrichtungen verwenden.

60 % Leichte Abhängigkeit. Kann die meisten Verrichtungen ausführen, jedoch äußerst langsam und unter viel Anstrengung; manchmal unmöglich; Fehler.

50 % Stärker abhängig. Hilfe bei der Hälfte der Verrichtungen, langsamer usw.; Schwierigkeiten bei allem.

40 % Sehr abhängig. Braucht bei vielen Verrichtungen Hilfe und nur einige sind alleine ausführbar.

30 % Kann bei Anstrengungen hier und da einige Verrichtungen alleine ausführen oder beginnen. Benötigt sehr viel Hilfe.

20 % Kann nichts alleine tun. Kann bei manchen Verrichtungen etwas mithelfen. Stark behindert.

10 % Völlig abhängig, hilflos. Völlig behindert.

0 % Vegetative Funktionen wie Schlucken, Blasen- und Stuhlentleerung sind ausgefallen. Bettlägerig.

12. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Jörg Spiegel für die ausgezeichnete Betreuung meiner Dissertation.

Bei Herrn Jakob Schöpe, M.Sc., möchte ich mich für die freundliche und hilfsbereite Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Für die sehr gute nuklearmedizinische Betreuung danke ich Frau Dr. med. Daniela Leppert und Frau Dr. rer. nat. Andrea Schaefer.

Meinen Eltern, meinen Brüdern und meinem ehemaligen Klassenlehrer Herrn Schulte möchte ich für ihre fortwährende Unterstützung danken.

Außerdem möchte ich mich an dieser Stelle bei meinen Freunden Ulrich Neumayer, Uwe Ganster, Dilek C. und Janine Hilbig, die mir während meiner Promotion und auch während meines Medizinstudiums immer mit „Rat und Tat“ zur Seite standen, bedanken.

Bei meiner Partnerin Melanie und ihren Eltern (Petra und Arthur Pecka) will ich mich ganz besonders für ihre Fürsorge und die wunderbaren Jahre im Saarland bedanken.

13. Lebenslauf